

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アトーゼット配合錠LD、同配合錠HD
[一 般 名] エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 25 日

[審議結果]

平成 29 年 8 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 7 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①アトーゼット配合錠 LD、②アトーゼット配合錠 HD
[一 般 名] エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 25 日
[剤形・含量] ①1 錠中にエゼチミブ及びアトルバスタチンとして、それぞれ 10 mg 及び 10 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1 錠中にエゼチミブ及びアトルバスタチンとして、それぞれ 10 mg 及び 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[用法及び用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10 mg/10 mg 又は 10 mg/20 mg) を食後に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 5 月 19 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①アトゼット配合錠 LD、②アトゼット配合錠 HD (申請時)
- [一般名] エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物
- [申請者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 11 月 25 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にエゼチミブ及びアトルバスタチンとして、それぞれ 10 mg 及び 10 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1 錠中にエゼチミブ及びアトルバスタチンとして、それぞれ 10 mg 及び 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時の効能又は効果] 高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
- [申請時の用法及び用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10 mg/10 mg 又は 10 mg/20 mg) を食後に経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	23

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	Atorvastatin	アトルバスタチン
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC from time 0 to infinity	投与後時間 0 から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time 0 to the last measurable time point	投与後時間 0 から最終測定可能時点までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
cLDA	constrained Longitudinal data analysis	制約付き経時測定データ解析
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EAS	European Atherosclerosis Society	欧州動脈硬化学会
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
EZ 10/AT 10 mg 錠	—	EZ 10 mg 及び AT 10 mg を含有する錠剤
EZ 10/AT 20 mg 錠	—	EZ 10 mg 及び AT 20 mg を含有する錠剤
EZ 10 mg + AT 10 mg	—	EZ 10 mg 及び AT 10 mg の併用
EZ 10 mg + AT 20 mg	—	EZ 10 mg 及び AT 20 mg の併用
EZ 10 mg 錠 + AT 10 mg 錠	—	EZ 10 mg 錠 1 錠及び AT 10 mg 錠 1 錠の併用
EZ 10 mg 錠 + AT 10 mg 錠 2 錠	—	EZ 10 mg 錠 1 錠及び AT 10 mg 錠 2 錠の併用
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EZ	ezetimibe	エゼチミブ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDC-J	Fixed-dose combination tablets for Japan	本邦市場用配合剤
FDC-W	Fixed-dose combination tablets for worldwide	グローバル市場用配合剤
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HC	Hypercholesterolemia	高コレステロール血症
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
JAS ガイドライン	—	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版

2012		日本動脈硬化学会 編
JMDC	—	株式会社日本医療データセンター
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析法
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	—	原薬等登録原簿
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	ニーマンピック C1 Like1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PTP	Press through package	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
UDP	Uridine 5'-diphosphate	ウリジン 5'-二リン酸
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
後発医薬品 BE ガイドライン	—	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日付け医薬審第487号、平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号により一部改正）
処方変更 BE ガイドライン	—	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日付け医薬審第67号、平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号により一部改正）
スタチン	—	HMG-CoA還元酵素阻害薬
ゼチーア錠	—	ゼチーア錠 10 mg
日局	—	日本薬局方
本剤	—	アトゼット配合錠（アトーゼット配合錠）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、エゼチミブ（EZ）及びアトルバスタチン（AT）カルシウム水和物を有効成分とする配合剤である。本邦において、EZの製剤は2007年に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症」の効能・効果で、ATカルシウム水和物の製剤は2000年に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の効能・効果で承認されている。

EZは小腸壁細胞に存在するコレステロールのトランスポーターであるNPC1L1を阻害することで、小腸での食事及び胆汁由来のコレステロール吸収を抑制し、LDL-C低下作用を発現する。ATはHMG-CoA還元酵素を阻害することで、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害し、LDL-C低下作用を発現する。

海外においては、EZ 10 mg と AT 10、20、40 又は 80 mg がそれぞれ配合された製剤が2013年に米国で承認されており、2016年10月現在、EZ と AT カルシウム水和物を含有する配合剤が欧州を含む海外37の国又は地域で承認されている。

本邦での本剤の開発は、申請者により2012年に開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、本剤の販売名（「アトゼット配合錠LD」他）については、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付け医薬発第935号）を踏まえ、リスクマネジメントの観点から変更を求めたところ、申請者より「アトゼット配合錠LD」他に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 EZ

EZは、申請者が製造販売している「ゼチーア錠」の製造に使用している原薬と同一である。

2.1.2 AT カルシウム水和物

ATカルシウム水和物は、日局収載品であり、MFに登録されている原薬（MF登録番号：[REDACTED]）が用いられる。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中にEZを10 mg含有する[REDACTED]（[REDACTED]）とATを10又は20 mg含有する[REDACTED]（[REDACTED]）を有する[REDACTED]をフィルムコーティングした錠剤である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート80、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸及びオパドライホワイト（[REDACTED]）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]及び[REDACTED]の造粒・乾燥・整粒及び滑沢混合工程並びに打錠、コーティング及び包装・表示工程により製造される。なお、CQAとして[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]・[REDACTED]・[REDACTED]、[REDACTED]・[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が特定された。

また、[]工程が重要工程とされ、重要工程、[]及び[]の[]工程並びに[]及び[]工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（HPLC、TLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	本剤 LD	本剤 LD：パイロットスケール 本剤 HD：実生産スケール 各 3 ロット	25℃	60%RH	PTP ^a	18 カ月
	本剤 HD		30℃	75%RH		29 カ月
加速試験	本剤 LD 及び HD		40℃	75%RH		6 カ月

a：両面アルミニウム PTP シートに []して包装したもの

製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、両面アルミニウム PTP シートに []して包装し、遮光下室温で保存するとき、本剤 LD で 30 カ月、HD で 29 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の開発にあたり EZ 及び AT カルシウム水和物の 2 成分併用での新たな薬理試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。有効性について、「ゼチーア錠」の承認申請時に提出した公表文献（Metabolism 2001; 50: 1234-41）において、イヌに EZ と AT を併用投与したときに各成分単独投与時と比較して血漿中 TC の低下がより大きくなることが報告されている。また、「ゼチーア錠」の承認申請にあたって実施した日本人 HC 患者を対象とした長期投与試験において、EZ と AT カルシウム水和物との併用時に、EZ 単独投与時と比較して LDL-C の低下がより大きくなることが示されている。さらに、「ゼチーア錠」の特定使用成績調査では、EZ と AT カルシウム水和物との併用により、EZ 単独投与時を上回る LDL-C の低下が認められている（新薬と臨床 2012; 61: 1714-33）。以上より、本剤投与時には各成分単独投与を上回る LDL-C の低下作用が期待できるものとする。

安全性について、EZ 単独投与での安全性薬理試験（「ゼチーア錠」の承認時資料）及び AT カルシウ

ム水和物単独投与での一般薬理試験（薬理と治療 1998; 26: 961-80）、並びに EZ 単独投与、又は EZ 及び AT カルシウム水和物の併用での毒性試験（「ゼチーア錠」の承認時資料）においても、各成分で共通する標的臓器は認められなかった。また、「ゼチーア錠」の承認申請時に実施した日本人 HC 患者を対象とした臨床試験においては、AT カルシウム水和物を含むスタチンと EZ を併用した際の有害事象の発現率は EZ 単独投与時よりも高かったが、認められた有害事象の種類及び程度は大きく異ならなかった。さらに、「ゼチーア錠」の特定使用成績調査においても、AT カルシウム水和物を含む脂質低下薬を併用した際の因果関係の否定できない有害事象の発現率及び種類は、EZ 単独投与時と比較して明らかな差は認められなかった。以上より、2 成分併用により安全性上問題となる新たな薬理作用が発現する可能性は低いものとする。

機構は、以下のように考える。「ゼチーア錠」の承認申請時に提出された EZ 及び AT カルシウム水和物併用時の薬理作用に関する資料や、これまでに得られている臨床試験成績及び各単剤併用時の臨床での使用経験を考慮すると、各成分単独投与時と比べて本剤投与時により大きな LDL-C 低下効果が期待できると判断する。また、各成分の安全性薬理試験及び一般薬理試験、並びに EZ 及び AT カルシウム水和物の併用投与にて実施した毒性試験の成績からは、併用により安全性上問題となるような薬理作用が発現する懸念は示されていないと判断できる。さらに、臨床での 2 成分併用投与の経験からも、EZ 及び AT カルシウム水和物の併用により大きな不利益は生じないものと推察される。以上より、既存の情報から本剤の薬理学的特性は評価可能であり、薬理学的な観点からは、各成分単独投与時と比べて併用により LDL-C 低下効果が大きくなることを期待でき、特段の安全性上の懸念は想定されないと判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の開発にあたり、EZ 及び AT カルシウム水和物の 2 成分併用での薬物動態の検討を目的とした新たな非臨床試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。AT カルシウム水和物は主に CYP3A4 により代謝され、OATP1B1、P-gp 及び BCRP の基質となるが（Clin Pharmacokinet 2003; 42: 1141-60 等）、*in vitro* の検討では EZ の臨床用量投与時の消化管濃度を踏まえると CYP3A4 及び P-gp を阻害する可能性が示唆されている（「ゼチーア錠」の承認時資料）。一方、EZ は主に UGT1A1 及び 1A3 により代謝され、P-gp の基質となるが（「ゼチーア錠」の承認時資料、Pharmaceutical Research 2004; 21: 1686-91）、*in vitro* の検討で AT が UGT1A1 及び 1A3 を阻害するか否かを検討した報告はない。以上より、EZ 及び AT を併用投与した際に薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した相互作用が生じる可能性が示唆された。しかしながら、ラット又はイヌを用いたトキシコキネティクス試験において、ヒトに EZ 10/AT 20 mg 錠を併用投与したときの EZ の曝露量（幾何平均値：C_{max} 7.65 ng/mL、AUC_{0-last} 97.3 ng·h/mL）及び AT の曝露量（幾何平均値：C_{max} 9.53 ng/mL、AUC_{0-last} 39.3 ng·h/mL）に相当する用量で EZ 及び AT カルシウム水和物を併用投与したときに、明らかな薬物相互作用は認められなかった（「ゼチーア錠」の承認時資料）ことから、ヒトにおいて、EZ 及び AT カルシウム水和物を併用投与したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。したがって、本剤を投与したときの EZ 及び AT カルシウム水和物の薬物動態は、EZ 及び AT カルシウム水和物それぞれの単剤で実施された非臨床薬物動態試験から説明可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、EZ 及び AT カルシウム水和物を併用投与したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと判断できる。したがって、併用時の EZ 及び AT カルシウム水和物の薬物動態は、EZ 及び AT カルシウム水和物を併用投与する非臨床薬物動態試験を新たに実施しなくとも、これまでに得られている各有効成分を単独投与した際の薬物動態に関するデータから推定可能であり、いずれも単独投与時と大きく異なることが推定できると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。本剤の開発にあたり、EZ 及び AT カルシウム水和物の 2 成分併用による新たな毒性試験は実施されていない。しかしながら、EZ とスタチン併用時の毒性については「ゼチーア錠」の承認申請にあたって実施された毒性試験において評価済みであり、AT カルシウム水和物を含むスタチンと EZ を併用投与することにより、既知の所見以外新たな毒性が発現する可能性及び既知の毒性所見が増強する可能性は低いと考えられる。また、臨床での十分な 2 成分の併用投与経験があり、その成績を踏まえても、改めて非臨床毒性試験を実施して 2 成分併用による毒性発現について検討する必要はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

市販予定製剤は、EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-J) 及び EZ 10/AT 20 mg 錠 (FDC-W) であり、HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (P383 試験) では、AT 10 mg 錠 (「リピトール錠 10 mg」) をゼラチンカプセルに充填した製剤及び EZ 10 mg 錠 (「ゼチーア錠」) が、食事の影響試験 (P389 試験) では、EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-J) 及び EZ 10/AT 20 mg 錠 (FDC-W) が用いられた。P383 試験で用いられた AT 10 mg 錠 (「リピトール錠 10 mg」) をゼラチンカプセルに充填した製剤は、処方変更 BE ガイドラインに則った溶出試験により AT 10 mg 錠 (「リピトール錠 10 mg」) との BE が示されている。また、EZ 10/AT 20 mg 錠 (FDC-W) の AT については、後発医薬品 BE ガイドラインに則った溶出試験により AT 10 mg 錠 (「リピトール錠 10 mg」) との溶出挙動の類似性が示されている。

EZ 及び AT の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は、それぞれ 39.96~40 及び 50 pg/mL であった。

6.1.1 BE 試験① (P386 試験、CTD 5.3.1.2.1)

日本人健康成人を対象に、EZ 10/AT 20 mg 錠 (FDC-W) と各単剤の市販製剤併用 (EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠 2 錠) の BE (パート 1 : 49 例)、及び EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-W) と各単剤の市販製剤併用 (EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠) の BE (パート 2 : 48 例) を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 14 日間以上)。

EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠 2 錠投与時に対する EZ 10/AT 20 mg 錠 (FDC-W) 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、EZ でそれぞれ 1.05 [0.95, 1.16] 及び 1.03 [0.95, 1.11]、AT でそれぞれ 0.92 [0.79, 1.08] 及び 1.00 [0.94, 1.06] であった。また、EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠投与時に対する

EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-W) 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、EZ でそれぞれ 1.02 [0.91, 1.13] 及び 1.00 [0.94, 1.07]、AT でそれぞれ 1.25 [1.10, 1.43] 及び 1.03 [0.98, 1.09] であった。

6.1.2 BE 試験② (P436 試験、CTD 5.3.1.2.2)

日本人健康成人を対象に、EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-J) と各単剤の市販製剤併用 (EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠) の BE (EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-J) (149 例) 及び EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠 (150 例)) を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。

EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠投与時に対する、EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-J) 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、EZ でそれぞれ 1.04 [0.98, 1.10] 及び 1.01 [0.98, 1.05]、AT でそれぞれ 0.98 [0.92, 1.05] 及び 0.98 [0.96, 1.01] であった。

6.1.3 食事の影響試験 (P389 試験、CTD 5.3.1.1.1)

日本人健康成人を対象に、EZ 10/AT 10 mg 錠 (FDC-J) 及び EZ 10/AT 20 mg 錠 (FDC-W) の薬物動態に対する食事の影響 (それぞれ Part 1 (13 例) 及び Part 2 (14 例)) を検討する目的で、それぞれの配合剤を空腹時又は朝食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。

空腹時投与に対する朝食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、EZ 10/AT 10 mg (FDC-J) 錠では EZ でそれぞれ 0.86 [0.68, 1.09] 及び 0.96 [0.84, 1.08]、AT でそれぞれ 0.32 [0.24, 0.43] 及び 0.81 [0.71, 0.93] であり、EZ 10/AT 20 mg (FDC-W) 錠では EZ でそれぞれ 0.82 [0.62, 1.07] 及び 0.88 [0.79, 0.97]、AT でそれぞれ 0.53 [0.39, 0.71] 及び 0.79 [0.74, 0.84] であった。

6.2 臨床薬理試験

新たな資料は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。EZ と AT カルシウム水和物との薬物相互作用は「ゼチーア錠」の承認申請にあたって実施された薬物相互作用試験において既に評価されており、EZ と AT カルシウム水和物との間に臨床的に問題となる薬物相互作用は認められないと判断されている (「ゼチーア錠」審査報告書)。また、市販予定製剤が食事の影響を受けることが示されているが (「6.1.3 食事の影響試験」の項参照)、本剤の用法は食後投与とされており、適切な規定がなされていると判断する。さらに、市販予定製剤と各単剤併用が生物学的に同等であることは示されており (「6.1.1 BE 試験①」及び「6.1.2 BE 試験②」の項参照)、提出された試験成績に特段の問題はないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 4 試験 (「ゼチーア錠」の承認時に実施された薬物相互作用試験を含む)、第Ⅲ相試験 2 試験 (「ゼチーア錠」の承認時に実施された HoFH 患者を対象とした第Ⅲ相試験を含む) 及び長期投与試験 1 試験の計 7 試験の成績が提出された (BE 及び薬物動態については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概要」参照)。主な試験成績を以下に示す。

7.1 第 I 相試験（臨床薬理試験）

7.1.1 食事の影響試験（P389 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

EZ 10/AT 10 mg 錠及び EZ 10/AT 20 mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性を対象に、EZ 10/AT 10 mg 錠（パート 1）及び EZ 10/AT 20 mg 錠（パート 2）を空腹時又は食後に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上、目標症例数：計 28 例、パート 1 及びパート 2 それぞれ 14 例）。

登録された 28 例に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象集団とされた。中止例は、パート 1 の 2 例（いずれも第 1 期の治験薬（それぞれ空腹時投与及び食後投与）投与後に同意撤回により中止）であった。

有害事象は、パート 1 の空腹時投与 0%（0/13 例）、パート 1 の食後投与 7.7%（1/13 例、悪心・嘔吐・頭痛 1 例）に認められ、パート 2 では認められなかった。パート 1 の食後投与時に発現した悪心・嘔吐・頭痛は治験薬との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 BE 試験①（P386 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

EZ 10/AT 20 mg 錠と EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠 2 錠の相対的 BA（パート 1）及び EZ 10/AT 10 mg 錠と EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠の相対的 BA（パート 2）を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間、目標症例数：パート 1 及びパート 2 それぞれ 48 例）。

登録された 97 例（パート 1：49 例、パート 2：48 例）に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象集団とされた。中止例はパート 1 で 3 例（第 1 期の治験薬（EZ 10/AT 20 mg 錠）投与後に有害事象により 1 例、第 2 期の治験薬（EZ 10/AT 20 mg 錠）の開始前に同意撤回により 1 例、第 2 期の治験薬（EZ 10/AT 20 mg 錠）投与後に有害事象により 1 例中止）、パート 2 で 2 例（第 1 期の治験薬（EZ 10/AT 10 mg 錠）投与後に有害事象により 2 例中止）であった。

有害事象は、パート 1 で EZ 10/AT 20 mg 錠投与時 8.3%（4/48 例、下痢、不快感、発熱、インフルエンザ、咽頭炎各 1 例）、EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠 2 錠投与時 0%（0/48 例）、パート 2 で EZ 10/AT 10 mg 錠投与時 4.2%（2/48 例、インフルエンザ、咽頭炎各 1 例）、EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠投与時 2.2%（1/46 例、頭痛）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート 1 で EZ 10/AT 20 mg 錠投与時に 2 例（インフルエンザ、咽頭炎各 1 例）、パート 2 で EZ 10/AT 10 mg 錠投与時に 2 例（インフルエンザ、咽頭炎各 1 例）に認められた。

7.1.3 BE 試験②（P436 試験、CTD 5.3.1.2.2、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

EZ 10/AT 10 mg 錠と EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠の相対的 BA を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上、目標症例数：150 例）。

登録された 150 例に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象集団とされた。中止例は 1 例（第 1 期の治験薬（EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠）投与終了後の休薬期間に同意撤回により中止）であった。

有害事象は、EZ 10/AT 10 mg 錠投与時 1.3%（2/150 例、下痢、インフルエンザ各 1 例）、EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠投与時 3.4%（5/149 例、腹痛、AST 増加、LDH 増加、四肢痛、失神寸前の状態及び接触性

皮膚炎各 1 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、EZ 10 mg/AT 10 mg 錠投与時の下痢 (1 例) 及び EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠投与時の四肢痛 (1 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (P383 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2015 年 10 月～2016 年 5 月)

HC 患者を対象に、EZ 10 mg と AT 10 mg 又は EZ 10 mg と AT 20 mg を併用した際の有効性及び安全性を、EZ 10 mg、AT 10 mg 又は 20 mg の単独投与と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 18 施設で実施された (目標症例数 : EZ 10 mg+AT 10 mg 群及び EZ 10 mg+AT 20 mg 群各 66 例、EZ 10 mg 群 33 例並びに AT 10 mg 群及び AT 20 mg 群各 66 例、計 297 例)。なお、本試験では JAS ガイドライン 2012 のカテゴリー分類 (一次予防カテゴリー I、II 及び III 並びに HeFH) を因子とした層別割付が行われ、被験者は、EZ 10 mg+AT 10 mg 群、EZ 10 mg+AT 20 mg 群、EZ 10 mg 群、AT 10 mg 群、AT 20 mg 群に 2 : 2 : 1 : 2 : 2 で割り付けられた。

最大 6 週間のスクリーニング期後、2 週間の単盲検観察期にプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与し、その後、12 週間の二重盲検治療期に EZ 10 mg+AT 10 mg、EZ 10 mg+AT 20 mg、EZ 10 mg、AT 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回食後に経口投与することとされた。スクリーニング期開始時から二重盲検治療期終了時まで治験薬以外の脂質異常症治療薬の併用は禁止とされた。

主な選択基準は、以下の LDL-C (Friedewald 式) の基準 (JAS ガイドライン 2012 に基づくカテゴリー分類) を満たす同意取得時に 20 歳以上 80 歳以下の HC 患者とされた。

- 一次予防カテゴリー I : LDL-C が 160 mg/dL 以上 220 mg/dL 未満
- 一次予防カテゴリー II : LDL-C が 140 mg/dL 以上 190 mg/dL 未満
- 一次予防カテゴリー III : LDL-C が 120 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満
- HeFH¹⁾ : LDL-C が 100 mg/dL 以上

無作為化された 309 例 (EZ 10 mg+AT 10 mg 群 68 例、EZ 10 mg+AT 20 mg 群 69 例、EZ 10 mg 群 35 例、AT 10 mg 群 68 例、AT 20 mg 群 69 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち治験薬の誤処方を受けた 1 例 (AT 20 mg 群) を除く 308 例 (68 例、69 例、35 例、68 例、68 例) が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。二重盲検治療期における中止例は 12 例 (3 例、3 例、2 例、3 例、1 例) であり、いずれかの群で複数例に認められた中止理由は治験実施計画書からの逸脱 (0 例、3 例、2 例、2 例、1 例) であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検治療期 12 週時における LDL-C²⁾ のベースライン (二重盲検治療期開始時、以下同様) からの変化率は表 2 のとおりであり、EZ 10 mg+AT 10 mg 群と EZ 10 mg 群、EZ 10 mg+AT 10 mg 群と AT 10 mg 群、EZ 10 mg+AT 20 mg 群と EZ 10 mg 群、EZ 10 mg+AT 20 mg 群と AT 20 mg 群の比較において、いずれも有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、時点、時点と投与群の交互作用、時点とリスク管理区分 (JAS ガイドライン 2012 のカテゴリー分類) の交互作用を因子とし

¹⁾ 遺伝子検査による診断がなされていた患者又は JAS ガイドライン 2012 に基づき次のいずれか 2 項目以上が該当した患者 : ①未治療時の LDL-C が 180 mg/dL 以上、②腓黄色腫 (手背、肘、膝等の腓黄色腫又はアキレス腱肥厚) 又は皮膚結節性黄色腫、③FH 又は早発性冠動脈疾患の家族歴 (2 親等以内の血族)

²⁾ TG 400 mg/dL 以下の場合には Friedewald 式、TG 400 mg/dL 超の場合には直接法により算出。

た cLDA モデル、Hochberg 法により検定の多重性を調整³⁾)。

表 2：二重盲検治療期 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率 (FAS)

	EZ 10 mg + AT 10 mg	EZ 10 mg + AT 20 mg	EZ 10 mg	AT 10 mg	AT 20 mg
ベースライン値 (mg/dL)					
例数	68 例	69 例	35 例	68 例	68 例
平均値±標準偏差	164.6±23.7	172.6±26.9	163.4±24.0	164.8±21.7	166.2±23.9
二重盲検治療期 12 週時の値 (mg/dL)					
例数	65 例	66 例	32 例	65 例	68 例
平均値±標準偏差	72.8±15.8	68.2±22.7	131.6±19.3	91.4±16.0	84.1±17.5
ベースラインからの変化量 (mg/dL)					
例数	65 例	66 例	32 例	65 例	68 例
平均値±標準偏差	-91.9±22.6	-103.7±27.7	-31.7±21.0	-72.3±21.9	-82.1±21.8
ベースラインからの変化率 (%)					
例数	65 例	66 例	32 例	65 例	68 例
平均値±標準偏差	-55.4±9.0	-60.1±11.2	-18.7±11.5	-43.6±10.4	-49.1±10.2
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-55.6±1.2	-59.2±1.2	-19.3±1.7	-44.0±1.2	-49.1±1.2
EZ 10 mg + AT 10 mg 群との差 ^a					
最小二乗平均値	—	—	-36.3	-11.6	—
[95%CI]	—	—	[-40.5, -32.2]	[-14.9, -8.2]	—
p 値	—	—	<0.001	<0.001	—
EZ 10 mg + AT 20 mg 群との差 ^a					
最小二乗平均値	—	—	-39.9	—	-10.1
[95%CI]	—	—	[-44.1, -35.8]	—	[-13.5, -6.8]
p 値	—	—	<0.001	—	<0.001

a：時点、時点と投与群の交互作用、時点とリスク管理区分 (JAS ガイドライン 2012 のカテゴリ分類) の交互作用を因子とした cLDA モデル、反復測定データ間の相関構造として無構造型の分散共分散行列を用いた。

安全性について、主な有害事象の発現状況は、表 3 のとおりであった。

表 3：有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	EZ 10 mg + AT 10 mg (68 例)	EZ 10 mg + AT 20 mg (69 例)	EZ 10 mg (35 例)	AT 10 mg (68 例)	AT 20 mg (69 例)
有害事象	45.6 (31)	37.7 (26)	25.7 (9)	32.4 (22)	37.7 (26)
鼻咽頭炎	14.7 (10)	17.4 (12)	14.3 (5)	5.9 (4)	11.6 (8)
ALT 増加	1.5 (1)	5.8 (4)	0 (0)	1.5 (1)	1.4 (1)
因果関係が否定できない有害事象	1.5 (1)	4.3 (3)	2.9 (1)	0 (0)	1.4 (1)

いずれかの群で 4 例以上に認められた有害事象
% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、AT 10 mg 群 1 例 (心筋梗塞) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、AT 10 mg 群 1 例 (皮膚炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.3 長期投与試験 (P384 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2015 年 6 月～2016 年 12 月)

EZ 又は AT カルシウム水和物の単独投与で効果不十分な HC 患者を対象に EZ 10/AT 10 mg 錠及び EZ

³⁾ EZ 10 mg+AT 10 mg 群と各単剤群の比較、EZ 10 mg+AT 20 mg 群と各単剤群の比較をそれぞれ仮説族とし、2 つの仮説族について Hochberg の方法により多重性を調整。なお、各仮説族では 2 つの仮説の両方で有意差を示す必要がある。

10/AT 20 mg 錠を長期間投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内 17 施設で実施された（目標症例数：134 例）。

4 週間のスクリーニング期に、スクリーニング期開始前より投与されていた EZ 10 mg、AT 10 又は 20 mg の単独投与を継続し、その後、52 週間の治療期ではスクリーニング期に EZ 10 mg 又は AT 10 mg が投与されていた患者には EZ 10/AT 10 mg 錠、AT 20 mg が投与されていた患者には EZ 10/AT 20 mg 錠を 1 日 1 回食後に経口投与した。原則として治験薬の用量は 52 週間変更しないこととされたが、治療期 12 週時以降において、LDL-C が脂質管理目標値に達しておらず、安全性上問題がないと治験責任医師等が判断した場合には、次の規定来院時（治療期 20、24、32 又は 40 週時）より EZ 10/AT 10 mg 錠から EZ 10/AT 20 mg 錠への増量が可能とされた。スクリーニング期から試験終了までは、原則として治験薬以外の脂質異常症治療薬の併用は禁止とされたが、EZ 10/AT 20 mg 錠を 12 週間以上投与しても LDL-C が脂質管理目標値に達しなかった場合には、次の規定来院時に治験責任医師等の判断で他の脂質異常症治療薬（AT 以外のスタチンを除く）の追加が可能とされた。

主な選択基準は、スクリーニング期開始時点で EZ 10 mg、AT 10 又は 20 mg 単剤による治療を用法・用量を変更せずに 4 週間以上受けており、以下の LDL-C (Friedewald 式) の基準 (JAS ガイドライン 2012 に基づくカテゴリー分類) を満たす同意取得時に 20 歳以上 80 歳以下の HC 患者とされた。

- 一次予防カテゴリー I : LDL-C が 160 mg/dL 以上
- 一次予防カテゴリー II : LDL-C が 140 mg/dL 以上
- 一次予防カテゴリー III : LDL-C が 120 mg/dL 以上
- 冠動脈疾患の既往がある二次予防又は HeFH¹⁾ : LDL-C が 100 mg/dL 以上

いずれかの群に割り付けられた 135 例 (EZ 10/AT 10 mg 錠群 117 例、EZ 10/AT 20 mg 錠群 18 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の解析対象集団とされた。治療期における中止例は 7 例 (6 例、1 例) であり、中止理由は有害事象 5 例 (4 例、1 例)、同意撤回 2 例 (2 例、0 例) であった。

有効性について、LDL-C²⁾ のベースライン (治療期 0 週時、以下同様) からの変化率の推移は、表 4 のとおりであった。

表 4 : LDL-C のベースラインからの変化率の推移 (FAS)

		EZ 10/AT 10 mg 錠	EZ 10/AT 20 mg 錠
ベースライン値 (mg/dL)		147.5±33.5 (117)	151.6±51.4 (18)
変化率 (%)	12 週時	-36.3±16.6 (113)	-23.9±10.2 (18)
	24 週時	-36.1±17.6 (113)	-28.9±8.8 (17)
	32 週時	-36.1±16.6 (112)	-26.8±6.4 (15)
	40 週時	-36.1±15.5 (112)	-23.7±7.6 (14)
	52 週時	-35.9±16.7 (111)	-24.2±6.4 (14)

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、主な有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであった。なお、因果関係が否定できない有害事象はいずれの群でも認められなかった。

表 5：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	EZ 10/AT 10 mg 錠 (117 例)	EZ 10/AT 20 mg 錠 (18 例)
有害事象	82.9 (97)	88.9 (16)
鼻咽頭炎	42.7 (50)	38.9 (7)
2 型糖尿病	9.4 (11)	11.1 (2)
背部痛	7.7 (9)	5.6 (1)
頭痛	5.1 (6)	5.6 (1)
胃炎	5.1 (6)	0 (0)
咽頭炎	5.1 (6)	0 (0)
変形性関節症	3.4 (4)	5.6 (1)
インフルエンザ	3.4 (4)	0 (0)

いずれかの群で 4 例以上に認められた有害事象
% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は EZ 10/AT 10 mg 錠群 7 例（脳梗塞、兎径ヘルニア、虚血性大腸炎、膜性糸球体腎炎・尿管結石症、狭心症・進行性核上性麻痺、心筋虚血、挫傷）、EZ 10/AT 20 mg 錠群 2 例（肺の悪性新生物、硬膜外血腫・硬膜下血腫）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は EZ 10/AT 10 mg 錠群 4 例（脳梗塞、子宮内膜症、膜性糸球体腎炎・尿管結石症、挫傷）、EZ 10/AT 20 mg 錠群 1 例（肺の悪性新生物）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。JAS ガイドライン 2012 では、本邦における高 LDL-C 血症に対する薬物治療として、スタチンが第一選択薬、スタチンで効果不十分な場合に、EZ を追加することが推奨されている。欧州の 2016 ESC/EAS ガイドライン (Atherosclerosis 2016; 253: 281-344)、米国の 2013 ACC/AHA ガイドライン (J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2889-934) 及び 2016 ACC Expert consensus decision (J Am Coll Cardiol 2016; 68: 92-125) においても、スタチンの大規模試験によるエビデンスが豊富であることから、動脈硬化性疾患に対する薬物治療としては、最初にスタチンを使用することを考慮し、スタチンで効果不十分な場合に EZ を追加することが推奨されている。

EZ と AT カルシウム水和物の併用は、EZ による小腸でのコレステロール取込み抑制、及び AT による肝臓でのコレステロール合成の抑制の異なる 2 つの作用によって、血中の LDL-C を減少させる。

スタチンの動脈硬化性疾患に対する抑制効果を検討した無作為化試験が多く実施されており、これらの試験のメタ解析から、スタチン投与により予後が改善されることが示されている (Lancet 2012; 380: 581-90)。EZ とスタチンの併用については、外国人 FH 患者を対象とした ENHANCE 試験において EZ 及びシンバスタチンの併用投与群とシンバスタチン単剤投与群の内臓中膜肥厚の変化について有意差はみられなかったとの報告がある (N Engl J Med 2008; 358: 1431-43)。一方で、外国人急性冠症候群患者を対象とした試験 (IMPROVE-IT 試験) において、EZ とシンバスタチンの配合剤を投与した群がシンバスタチン単剤投与群に比べてイベント発現率を有意に低下することが示されている (N Engl J Med 2015; 372: 2387-97)。本邦では経皮的冠動脈インターベンションを施行した冠動脈疾患患者を対象とした試験 (PRECISE-IVUS 試験) で、EZ と AT カルシウム水和物の併用投与は AT カルシウム水和物単剤投与に比べて LDL-C を有意に低下させるとともに冠動脈プラークを退縮させることが確認されている (J Am

Coll Cardiol 2015; 66: 495-507)。

なお、XXXXXXXXXXデータベースを用いて、EZ と AT カルシウム水和物の併用に関する実態を調査したところ（調査期間：20XXXX年XX月～XX月）、脂質異常症治療薬を2成分（クラスを問わない）以上使用している患者のうち、HC 患者（推計患者数XXXXXX例）及びFH 患者（推計患者数XXXXXX例）でそれぞれ21.7%及び44.9%がEZ とスタチンを併用していた。さらに、EZ とスタチンの併用例のうち、それぞれ26.1%及び34.0%がEZ と AT カルシウム水和物を併用していた。

また、EZ と AT カルシウム水和物各単剤の併用療法は2又は3錠を1日1回服用する必要があるのに対し、本剤は1日1回1錠の服用のため簡便であり、患者の利便性が向上することでアドヒアランスの向上が期待され、その結果として脂質コントロールの改善に資すると期待される。

以上のとおり、国内外の動脈硬化性疾患の治療ガイドライン、配合成分の作用機序、予後改善のエビデンスからEZ とスタチンを配合剤とすることは科学的に妥当であり、さらには本邦における使用実態からも、EZ と AT カルシウム水和物を配合剤とすることは一定の意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。EZ とスタチンの併用は、国内外のガイドラインにおいて推奨される併用療法の選択肢の一つであり、十分な脂質管理を行うために作用機序の異なるこれらの薬剤を併用するという考え方は合理的である。申請者が主張するアドヒアランス改善への期待に関しては配合意義として十分でないが、EZ と AT カルシウム水和物は既に本邦の医療現場で併用されており、提出された本剤の臨床試験成績も踏まえると、これら2成分の同時投与での効果に臨床的意義があると判断できることから、配合剤とすることの科学的合理性が示されている。したがって、EZ と AT カルシウム水和物の併用療法の選択肢を配合剤という形で医療現場に提供することに意義はあると判断する。

7.R.2 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

7.R.2.1 配合用量の選択について

申請者は、配合用量の妥当性について、以下のように説明した。本邦ではEZ が1日1回10 mg の用量のみが承認されていることから、配合するEZ の用量は10 mg とした。AT カルシウム水和物については、通常用量は1日1回AT として10 mg であり、HC 患者には20 mg、FH 患者には40 mg まで増量可能である。XXXXXXXXXXデータベースを用いた使用実態調査の結果、P383 試験及びP384 試験の計画時（調査期間：20XXXX年XX月～XX月）におけるAT の1日用量は、HC 患者では5 mg が37.55%、10 mg が58.46%、20 mg が2.96%、40 mg が0.02%、FH 患者では5 mg が18.50%、10 mg が57.39%、20 mg が9.69%、40 mg が2.65%であった。最近の調査結果（調査期間：20XXXX年XX月～XX月）でも、使用実態は大きく変わっていない。最も多く使用されていた用量はAT 10 mg であり、次いで5 mg の使用割合が高かったが、AT カルシウム水和物の承認用法・用量ではAT 10 mg が通常用量とされており、AT 5 mg を投与されている患者ではEZ との併用の前にAT 10 mg への増量を考慮すべきと考えたことから、本剤の配合用量としてAT 5 mg は選択しなかった。以上の検討内容や、本剤がFH 患者にも投与されることを考慮して、本剤に配合するAT の用量は10 mg と20 mg を選択した。

有効性について、P383 試験では、HC 患者においてEZ 及びAT カルシウム水和物の併用投与（EZ 10 mg+AT 10 mg 及びEZ 10 mg+AT 20 mg）と各単剤投与のLDL-C 変化率の間に有意差が示され、EZ 10 mg+AT 20 mg 群ではEZ 10 mg+AT 10 mg 群に比べてさらなるLDL-C の低下が認められた。また、長期投与試験（P384 試験）では、本剤によるLDL-C 低下作用は減弱することなく持続しており、HeFH 患者でもLDL-C 低下作用が確認された。さらに、「ゼチーア錠」の承認申請にあたって実施したHoFH 患

者対象の第Ⅲ相試験（JPC-02-335-32 試験）では、AT カルシウム水和物投与中の HoFH 患者に EZ を追加投与した際に LDL-C の低下が認められている（「7.R.3 効能・効果について」の項参照）。安全性について、P383 試験で認められた EZ 及び AT カルシウム水和物併用投与時（EZ 10 mg+AT 10 mg 及び EZ 10 mg+AT 20 mg）の有害事象発現率は、各単剤の単独投与時と大きく異なることはなく、個別の有害事象も各成分で既知の事象であった（「7.R.4.1 各配合成分から予想される有害事象について」の項参照）。また、P384 試験では、EZ 10/AT 10 mg 錠及び EZ 10/AT 20 mg 錠の長期投与により有害事象発現率が上昇することはなく、スタチン服薬中の HoFH 患者に EZ を追加投与した JPC-02-335-32 試験においても、忍容性は良好であった。

データベースを用いて、EZ 10 mg（1日用量）と AT カルシウム水和物を併用している患者における1日用量の組合せ毎の推定患者数及び割合を調査（調査期間：20 年 月～ 月）した結果、用量の組合せ（EZ/AT）毎の患者の割合は、HC 患者では 10 mg/10 mg が最も高く（60.2%）、次いで 10 mg/5 mg（25.2%）、10 mg/20 mg（18.6%）であった。また、FH 患者では 10 mg/20 mg の割合が最も高く（44.7%）、次いで 10 mg/10 mg（25.4%）、10 mg/40 mg（21.5%）であった。

以上より、本剤の配合用量として EZ 10 mg 及び AT 10 mg 又は EZ 10 mg 及び AT 20 mg の組み合わせを選択したことは適切と考える。

機構は以下のように考える。P383 試験において、EZ と AT カルシウム水和物の併用投与時（EZ 10 mg+AT 10 mg 及び EZ 10 mg+AT 20 mg）の LDL-C 低下効果は各単剤を有意に上回ることが示されており、EZ 10/AT 20 mg 錠の LDL-C 低下効果は EZ 10/AT 10 mg 錠を上回ることが示唆されている。また、本剤の長期投与時に有効性が減弱するような傾向は認められておらず、得られた有効性を考慮すると安全性は許容可能と判断できる成績が得られている。以上の臨床試験成績に加え、EZ 10 mg と AT 10 mg 及び EZ 10 mg と AT 20 mg の用量の組合せは、医療現場で両薬剤を併用する場合の使用頻度が高い用量の組合せであることも踏まえると、これらの用量を選択して配合剤とすることは妥当である。

7.R.2.2 各申請製剤の使い分けと用法・用量について

申請者は、本剤の主な使用法としては、各単剤の併用治療からの切替え又は各単剤で効果不十分例からの切替えを想定していると説明した。

機構は、AT 10 mg 単剤で効果不十分な場合には、AT 20 mg 単剤への増量という選択肢も想定されることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、AT 10 mg 単剤で効果不十分な場合に EZ 10/AT 10 mg 錠の投与を検討するよう記載することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。P383 試験において、EZ 10 mg+AT 10 mg 群と AT 10 mg 群の LDL-C 変化率の間に有意差が示され、EZ 10 mg+AT 10 mg 群の LDL-C 低下作用は AT 20 mg 群よりも大きかった。P384 試験では、AT 10 mg で効果不十分な患者において EZ 10/AT 10 mg 錠の投与により LDL-C はさらに低下し、その効果は長期投与時にも持続していた。また、EZ 10/AT 10 mg 錠の安全性プロファイルは AT 10 mg と差違はなく、長期投与時の忍容性も良好であった。以上より、「用法・用量に関連する使用上の注意」において AT 10 mg で効果不十分な場合に本剤（EZ 10/AT 10 mg 錠）の投与を検討するよう記載することは妥当と考える。

機構は、国内外のガイドラインにおいては、HC 患者に対する薬物療法を行う際にはスタチンを最初に考慮することとされており、EZ を単独投与している患者の中にはスタチンの投与が不適切と判断されたために EZ を単独投与している患者も含まれていることが想定されることから、「用法・用量に関

連する使用上の注意」において EZ 10 mg で効果不十分な場合に EZ 10/AT 10 mg 錠の投与を検討するよう記載することの妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。JAS ガイドライン 2012 においては、第一選択薬としてスタチンが推奨されているが、各種薬剤の特徴と効果を理解し、また合併する疾患や薬物相互作用等にも配慮した、安全かつ有効な薬剤選択を実施する必要があるとされている。また、P383 試験では EZ 10 mg+AT 10 mg 群と EZ 10 mg 群の LDL-C 変化率に有意差が示され、P384 試験では EZ 10 mg で効果不十分な患者に EZ 10/AT 10 mg 錠を投与したときに更なる LDL-C の低下が認められており、いずれの試験でも問題となる有害事象は認められなかった。██████████ データベースを用いた使用実態調査（調査期間：20██ 年 █ 月～██ 月）で、EZ 10 mg と AT カルシウム水和物を併用している患者のうち、EZ 10 mg が一定期間（90 日以上）投与された後 AT カルシウム水和物が追加投与された推計患者数は██████ 例であり、EZ 10 mg と AT カルシウム水和物を併用している患者の 6.4%であった。このように、実臨床において EZ 10 mg で効果不十分な場合に AT カルシウム水和物を追加投与している患者がある程度存在していることから、これらの患者は本剤の投与対象となり得ると考える。

一方、EZ 単独で治療している患者の中には AT カルシウム水和物の忍容性が低かったことから EZ が選択されている患者が存在することは予想され、そのような患者は本剤の対象とすべきではない。このような患者への投与を防ぐ目的から、添付文書において、各単剤の用法・用量及び用量・用量に関連する使用上の注意等を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮する旨注意喚起をしている。

以上より、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、EZ 10 mg で効果不十分な場合に本剤（EZ 10/AT 10 mg 錠）の投与を検討するよう記載することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。まず、本剤を本剤の配合用量で各単剤を併用し、LDL-C 値が安定している患者において切替えに用いる薬剤と位置付けることは妥当である。

AT 10 mg で効果不十分な患者については、EZ の追加投与以外に AT 20 mg への増量の選択肢もあるが、臨床試験成績を踏まえると、患者の状態に応じて AT 10 mg から EZ 10/AT 10 mg 錠への切替えを行うことは許容可能と判断する。また、AT 20 mg で効果不十分な場合に EZ 10/AT 20 mg 錠への切替えを行うことも許容可能と判断する。

一方、EZ 10 mg で効果不十分な患者での EZ 10/AT 10 mg 錠への切替えの可否については慎重に判断する必要がある。現在、HC 患者に対する薬物療法においてはスタチンが第一選択薬として用いられていることから、EZ 単独で投与されている患者としては、主に、スタチンの忍容性が低かった、もしくは忍容性が低いような背景を有する患者集団である可能性が示唆される。医療現場での使用実態として EZ を単独投与した後、AT カルシウム水和物を追加投与する患者が一定数いることは理解するが、上述のように EZ 単独で投与されている患者としては、EZ の単独投与で効果不十分な場合に AT を追加投与することが適切ではないと考えられるような患者も想定されるため、EZ 10 mg で効果不十分な場合に本剤に切り替えることは、一概に推奨することはできない。本剤の臨床的位置付け及び添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。P383 試験では、HeFH 患者は組み入れられなかったが、HC 患者に対して、EZ 10 mg 及び AT 10 mg 又は 20 mg の併用投与はいずれも対応する用量の各単剤投与を有意に上回る LDL-C 低下効果を示し、安全性についても併用投与により懸念

されるような事象は認められなかった。

また、P384 試験では、EZ と AT カルシウム水和物の各単剤で効果不十分な HC 患者及び HeFH 患者に EZ 10/AT 10 mg 錠及び EZ 10/AT 20 mg 錠を投与した場合に LDL-C 低下の上乗せ効果が認められ、さらにその効果が維持されることが示された。

P384 試験では、21 例 (15.6%) の HeFH 患者が組み入れられ、HeFH 及び非 HeFH 患者の LDL-C は HeFH 及び非 HeFH 患者ともに治療期 4 週時から低下し、LDL-C の低下作用は治療期 52 週時まで持続した。前治療薬の種類に偏りがあったため、厳格な比較は困難であるが、治療期 52 週時の LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、HeFH 患者で EZ 10/AT 10 mg 錠群 -33.2±11.7% (11 例)、EZ 10/AT 20 mg 錠群 -26.0±6.7% (7 例)、非 HeFH 患者で EZ 10/AT 10 mg 錠群 -36.2±17.2% (100 例)、EZ 10/AT 20 mg 錠群 -22.4±6.0% (7 例) であり、HeFH 患者と非 HeFH 患者で同程度であった。

有害事象の発現割合は、HeFH 患者で EZ 10/AT 10 mg 錠群 81.8% (9/11 例)、EZ 10/AT 20 mg 錠群 100.0% (10/10 例)、非 HeFH 患者で EZ 10/AT 10 mg 錠群 83.0% (88/106 例)、EZ 10/AT 20 mg 錠群 75.0% (6/8 例) であり、因果関係の否定できない有害事象は HeFH 患者及び非 HeFH 患者ともに認められなかった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象については非 HeFH 患者で EZ 10/AT 10 mg 錠群 6.6% (7/106 例)、EZ 10/AT 20 mg 錠群 25.0% (2/8 例) 及び EZ 10/AT 10 mg 錠群 3.8% (4/106 例)、EZ 10/AT 20 mg 錠群 12.5% (1/8 例) に認められたが、HeFH 患者では認められなかった。個々の有害事象のうち、いずれかの患者集団で 4 例以上に発現した有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 : HeFH 患者及び非 HeFH 患者における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	HeFH 患者		非 HeFH	
	EZ 10/AT 10 mg 錠 (11 例)	EZ 10/AT 20 mg 錠 (10 例)	EZ 10/AT 10 mg 錠 (106 例)	EZ 10/AT 20 mg 錠 (8 例)
鼻咽頭炎	36.4 (4)	20.0 (2)	43.4 (46)	62.5 (5)
2 型糖尿病	0 (0)	0 (0)	10.4 (11)	25.0 (2)
背部痛	18.2 (2)	0 (0)	6.6 (7)	12.5 (1)
頭痛	18.2 (2)	0 (0)	3.8 (4)	12.5 (1)
胃炎	9.1 (1)	0 (0)	4.7 (5)	0 (0)
咽頭炎	9.1 (1)	0 (0)	4.7 (5)	0 (0)
変形性関節症	0 (0)	0 (0)	3.8 (4)	12.5 (1)

いずれかの群で 4 例以上に認められた有害事象
% (例数)

HeFH 患者と非 HeFH 患者の症例数を比較すると、HeFH 患者が全体で 21 例、非 HeFH 患者が 114 例と被験者数が大きく異なるため厳密な比較は困難であるが、有害事象の発現率や個別の有害事象の発現率において顕著な違いはなく、HeFH 患者で特有に発現する事象も認められなかった。以上より、HeFH 患者と非 HeFH 患者で本剤の安全性が異なるものではないと考える。

また、HoFH 患者に対する本剤の投与について、AT カルシウム水和物を含むスタチン服薬中の HoFH 患者に EZ を追加投与した JPC-02-335-32 試験において、EZ 10 mg と AT 10 mg 又は 20 mg を併用投与した被験者の、最終評価時における LDL-C のベースラインからの変化率は、AT 10 mg との併用例 (1 例) で 2.76%、AT 20 mg との併用例 (2 例) で -21.83 及び -11.29% であり、P384 試験での HeFH 患者及び非 HeFH 患者の 52 週時における LDL-C 変化率 (それぞれ -30.4±10.5% (18 例) 及び -35.3±17.0% (107 例)、(平均値±標準偏差)) に比べて、その低下率は小さかった。しかしながら、HoFH 患者に対する

薬物療法の反応性は非常に悪く、治療は LDL アフェレーシスが基本とされており（JAS ガイドライン 2012）、EZ 及び AT カルシウム水和物の添付文書においても LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に適用を考慮することとされている。JPC-02-335-32 試験において、少数例ではあったが、AT カルシウム水和物を投与している HoFH 患者に対して EZ を追加投与することにより LDL-C の低下が認められたことから、HoFH 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。EZ 10 mg と AT 10 又は 20 mg を併用投与した患者 4 例のうち、有害事象は 3 例に認められたがいずれも軽度であり、心電図 QT 延長を除くすべての有害事象は、投与を中止することなく消失又は軽快した。重篤な有害事象はなかった。以上より、検討した症例は少数であるが、HoFH 患者において EZ 10 mg と AT 10 mg 又は 20 mg の併用投与時の安全性に大きな問題はなく、本剤の HoFH 患者に対する安全性は、その他の HC 患者と顕著な差異はないと考えられた。

以上より、本剤の効能・効果は、EZ 及び AT カルシウム水和物の効能・効果と同様に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とすることが妥当と判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、まず、非 FH の HC 患者を本剤の投与対象とすることは妥当と判断する。また、FH については以下のように考える。P384 試験において HeFH 患者と非 HeFH 患者との間で AT 及び EZ 併用時の LDL-C 低下作用に大きな差は認められなかった。JPC-02-335-32 試験における HoFH 患者の LDL-C 低下率は、P384 試験における HeFH 患者及び非 HeFH 患者の低下率と比較して小さかったが、HoFH 患者では薬物療法に対する反応性が必ずしも高くないという疾患特性を考慮すると、AT カルシウム水和物を投与されている HoFH 患者において示された EZ 併用時の LDL-C 低下効果から、本剤の一定の有効性は示されており、FH に対する有効性は認められたと判断できる。FH 患者における有害事象の発現状況は、非 FH 患者と比較して特段の懸念は認められなかった。したがって、FH 患者を本剤の投与対象に含めることは妥当である。以上より、本剤の効能・効果を「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とすることは妥当と判断する。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 各配合成分から予想される有害事象について

機構は、各単剤で懸念される有害事象について、2 成分を併用することにより、各成分単独使用時と比較して各事象の発現頻度や重症度が上昇する傾向が認められないか説明した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。P383 試験及び P384 試験における各単剤で懸念される有害事象（筋肉関連及び肝臓関連の有害事象）の発現状況は表 7 のとおりであった。

表 7：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	P383 試験 (12 週時)					P384 試験 (52 週時)	
	EZ 10 mg + AT 10 mg	EZ 10 mg + AT 20 mg	EZ10 mg	AT 10 mg	AT 20 mg	EZ 10/ AT 10 mg 錠	EZ 10/ AT 20 mg 錠
例数	68 例	69 例	35 例	68 例	69 例	117 例	18 例
筋肉関連の有害事象 ^a							
血中 CK 増加	0 (0)	2.9 (2)	2.9 (1)	0 (0)	4.3 (3)	0.9 (1)	5.6 (1)
筋肉痛	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	5.6 (1)
筋肉疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
筋骨格痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
肝臓関連の有害事象 ^b							
肝機能異常	1.5 (1)	1.4 (1)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	1.5 (1)	5.8 (4)	0 (0)	1.5 (1)	1.4 (1)	2.6 (3)	5.6 (1)
AST 増加	1.5 (1)	1.4 (1)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)
血中 ALP 増加	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
γ-GTP 増加	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : MedDRA SMQ 「横紋筋融解症/ミオパチー」に該当する事象

b : MedDRA SMQ 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」に該当する事象

P383 試験では、EZ 及び AT カルシウム水和物の併用投与群と各単剤投与群との比較において、筋肉関連又は肝臓関連の有害事象及び因果関係の否定できない有害事象の発現頻度に顕著な違いはなく、発現した有害事象はいずれも軽度で、その多くで回復が認められた。なお、EZ 10 mg + AT 20 mg 群の ALT 増加が他の群と比較して多く認められたが、いずれも軽度で回復が認められた。P384 試験では、認められた筋肉関連又は肝臓関連の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、いずれの試験においても筋肉関連又は肝臓関連の有害事象による治験薬投与の中止はなかった。さらに、「ゼチーア錠」の特定使用成績調査においても筋肉関連又は肝臓関連の有害事象の発現状況は EZ 単剤投与例と、EZ 及び AT カルシウム水和物の併用投与例とで顕著な違いは認められなかった

また、P383 試験及び P384 試験における臨床検査値異常の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8：臨床検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団）

検査項目及び区分 (基準値上限と比較)	P383 試験 (12 週時)					P384 試験 (52 週時)	
	EZ 10 mg + AT 10 mg	EZ 10 mg + AT 20 mg	EZ 10 mg	AT 10 mg	AT 20 mg	EZ 10/ AT 10 mg 錠	EZ 10/ AT 20 mg 錠
	68 例	69 例	35 例	68 例	69 例	117 例	18 例
CK							
3 倍以上	1.5 (1)	1.4 (1)	0 (0)	1.5 (1)	2.9 (2)	0 (0)	5.6 (1)
AST							
1.25 倍以上 2.5 倍未満	1.5 (1)	7.2 (5)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	3.4 (4)	11.1 (2)
2.5 倍以上 12 倍未満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
12 倍以上	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALT							
1.25 倍以上 2.5 倍未満	14.7 (10)	23.2 (16)	11.4 (4)	10.3 (7)	10.1 (7)	19.7 (23)	38.9 (7)
2.5 倍以上 12 倍未満	1.5 (1)	1.4 (1)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
12 倍以上	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
γ-GTP							
1.5 倍以上	17.6 (12)	10.1 (7)	11.4 (4)	16.2 (11)	20.3 (14)	10.3 (12)	11.1 (2)

% (例数)

AST 増加について、P383 試験では、基準値上限 12 倍以上の AST 増加が EZ 10 mg+AT 10 mg 群のみに認められ、因果関係が否定できない有害事象とされたが、転帰は回復であった。また、基準値上限 1.25 倍以上 2.5 倍未満の AST 増加の症例の割合は EZ 10 mg+AT 20 mg 群で高かったが、このうち有害事象に該当する異常変動とされたのは AT 10 mg 群、EZ 10 mg+AT 10 mg 群各 1 例、EZ 10 mg+AT 20 mg 群 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。P384 試験では、基準値上限 1.25 倍以上 2.5 倍未満の AST 増加の症例の割合は EZ 10/AT 20 mg 錠群で EZ 10/AT 10 mg 錠群と比較して高かったが、このうち有害事象に該当する異常変動とされたのは、EZ 10/AT 20 mg 錠群 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。P384 試験では基準値 2.5 倍以上 12 倍未満の AST 増加を示した被験者は認められなかった。

ALT 増加について、P383 試験では、基準値上限 2.5 倍以上 12 倍未満の ALT 増加が、AT 10 mg 群、EZ 10 mg+AT 10 mg 群、EZ 10 mg+AT 20 mg 群で各 1 例に認められた。AT 10 mg 群の 1 例では ALT が増加した時期に胆管結石が認められているが、治験薬との因果関係は否定された。EZ 10 mg+AT 10 mg 群の 1 例は上述の基準値上限 12 倍以上の AST 増加を示した症例と同一であり、この ALT 増加は因果関係が否定できない有害事象とされたが、転帰は回復であった。EZ 10 mg+AT 20 mg 群の 1 例では肝機能に関連する有害事象は認められなかった。また、基準値上限 1.25 倍以上 2.5 倍未満の ALT 増加の症例の割合は EZ 10 mg+AT 20 mg 群で高かった。このうち有害事象に該当する異常変動とされたのは、AT 10 mg 群、AT 20 mg 群、EZ 10 mg+AT 10 mg 群各 1 例、EZ 10 mg+AT 20 mg 群 5 例であったが、いずれの有害事象も軽度であり、因果関係が否定されなかったのは EZ 10 mg+AT 20 mg 群の 2 例のみであった。P384 試験では、基準値 1.25 倍以上 2.5 倍未満の ALT 増加の症例の割合は EZ 10/AT 20 mg 錠群で EZ 10/AT 10 mg 錠群に比べて高かったが、このうち有害事象に該当する異常変動とされたのは各群 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。基準値 2.5 倍以上 12 倍未満の ALT 増加を示した被験者が EZ 10/AT 20 mg 錠群で 3 例認められ、このうち 2 例の ALT 増加は有害事象とされたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

CK 及び γ-GTP 増加について、P383 試験及び P384 試験ともに CK 及び γ-GTP が増加した被験者の割合に各群で大きな違いは認められなかった。

以上のとおり、臨床試験の成績から臨床検査値 (CK、AST、ALT 及び γ-GTP) 異常を示した被験者の

割合は、単剤投与時と併用投与時とで一部異なる傾向が認められたが、臨床検査値異常を示した被験者における有害事象の発現状況を踏まえると、臨床的に問題となるものではなかった。また、「ゼチーア錠」の特定使用成績調査の結果においても臨床試験成績と異なる傾向は認められなかった。

以上の結果から、EZ 及び AT 各単剤で懸念される有害事象及び臨床検査値異常について、各単剤投与時と 2 成分配合剤投与時で安全性に特記すべき違いはないと考える。EZ と AT の併用による新たな安全性上の懸念はみられなかったことから、本剤の添付文書では各単剤の添付文書に記載された内容を網羅することで十分な注意喚起がなされていると考える。

機構は、提出された臨床試験成績や「ゼチーア錠」の特定使用成績調査結果からは、本剤投与時に、EZ と AT の各単剤投与時と比較して発現リスクが顕著に高まる有害事象や、特に留意すべき新たな有害事象は認められていないことから、現時点では、本剤の添付文書における注意喚起を、各単剤の添付文書における注意喚起と同様とすることが妥当と判断する。

7.R.4.2 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、添付文書での腎機能障害患者に対する注意喚起の適切性も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。腎機能障害は、AT カルシウム水和物を含むスタチンに共通の副作用の一つとされており、AT カルシウム水和物単剤と同様に本剤においても腎機能障害又はその既往のある患者には慎重に投与するよう注意喚起する必要があると考える。EZ については、「ゼチーア錠」の承認申請にあたって実施した重度の腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験において、EZ 及び EZ 抱合体の AUC が健康成人と比較して約 1.5 倍上昇していたが、健康成人と腎機能障害患者で EZ と EZ 抱合体の AUC 比には差が認められていないこと及び腎機能障害患者における有害事象と血漿中薬物濃度との間に差異が認められていないことから、腎機能障害患者における EZ の用量調整は不要とされている。また、薬物相互作用試験（P00460 試験）の結果から、EZ と AT カルシウム水和物を併用投与した際、各単剤投与時と比較して、EZ 及び AT カルシウム水和物のいずれについても、薬物動態に対する影響はみられなかったことから、本剤の注意喚起を各単剤の注意喚起と同様とすることは妥当であると考えた。

P383 試験及び P384 試験では、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の被験者は組み入れられなかった。P383 試験及び P384 試験における腎機能別の有害事象の発現割合は、表 9 のとおりであった。

表 9：腎機能別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	P383 試験 (12 週時)					P384 試験 (52 週時)	
	EZ 10 mg +AT 10 mg	EZ 10 mg +AT 20 mg	EZ10 mg	AT 10 mg	AT 20 mg	EZ 10/ AT 10 mg 錠	EZ 10/ AT 20 mg 錠
	68 例	69 例	35 例	68 例	69 例	117 例	18 例
30～59.9	40.0% (2/5 例)	33.3% (1/3 例)	100% (1/1 例)	0% (0/3 例)	60.0% (3/5 例)	88.9% (16/18 例)	100% (2/2 例)
60～89.9	42.6% (23/54 例)	37.0% (20/54 例)	18.5% (5/27 例)	28.6% (14/49 例)	33.9% (19/56 例)	80.6% (58/72 例)	100% (11/11 例)
90 以上	66.7% (6/9 例)	41.7% (5/12 例)	42.9% (3/7 例)	50.0% (8/16 例)	50.0% (4/8 例)	85.2% (23/27 例)	60.0% (3/5 例)

% (例数)

いずれの試験においてもベースライン時の eGFR と有害事象の発現割合及び重症度に関連性は認められなかった。因果関係の否定できない有害事象は、P384 試験では認められず、P383 試験においても eGFR の低い被験者で特に発現割合が高くなるような事象は認められなかった。また、ベースライン時の eGFR の低い被験者で重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が多く発現する傾向はなく、いずれの試験においても横紋筋融解症は認められなかった。両試験ともに eGFR が低い患者が少なく、これらの患者について各投与群の被験者数にばらつきが認められるため、結果の解釈には注意する必要があるが、いずれの試験でも有害事象の発現状況に腎機能による臨床的に意味のある差は認められず、eGFR が低い被験者において本剤投与によるリスクが明らかに高くなる可能性は低いと考えられる。

また、国内外ともに腎機能障害を有する HC 患者における EZ の有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していないが、「ゼチーア錠」の特定使用成績調査では、EZ とスタチン又はスタチン以外の他の脂質異常症治療薬との併用例において、因果関係の否定できない有害事象の発現割合は、腎機能障害の有無別で差は認められなかった。

なお、海外では、慢性腎臓病患者（9,000 例超）を対象として、EZ 10 mg とシンバスタチン 20 mg の併用による LDL-C 低下が主要血管イベントに及ぼす影響を検討したプラセボ対照二重盲検比較試験（SHARP 試験）が実施されている（Lancet 2011; 377: 2181-92）。この試験に組み入れられた患者の eGFR は半数以上が 30 mL/min/1.73 m² 未満であり（中央値：26.6 mL/min/ 1.73 m²）、本試験結果等から、EZ 10 mg とシンバスタチン 20 mg を併用した際の安全性プロファイルは各単剤の安全性プロファイルと大きく異なることが示されている。

以上のとおり、腎機能障害を有する患者において EZ と AT カルシウム水和物の併用時に各単剤と比較して新たな安全性上の懸念はなかったことから、現時点では本剤特有の注意喚起は不要であり、各単剤の注意喚起を添付文書に記載することで腎機能障害を有する患者も本剤を使用することが可能であると考える。

機構は、以下のように考える。提示された臨床試験成績等からは、腎機能障害患者において各単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇したり、腎機能の程度によって本剤によるリスクが大きく異なる可能性は低いと判断できる。ただし、AT カルシウム水和物の添付文書では腎機能障害のある患者に対して慎重投与とされていることから、本剤でも適切に注意喚起を行う必要がある。

7.R.4.3 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、添付文書での注意喚起の適切性も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。「リピトール錠」の添付文書では、「肝硬変患者において、本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した（AUC で 4.4～9.8 倍）」と記載されていることを考慮すると、肝代謝能が低下していると考えられる患者に本剤を投与した場合、AT の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、中等度の肝機能障害を有する患者では EZ の血漿中濃度が上昇するおそれがある（「ゼチーア錠」添付文書）。したがって、本剤の添付文書では、各単剤の添付文書と同様に「重篤な肝機能障害及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者：急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸」を禁忌とし、「慎重投与」の項に「肝障害又はその既往歴のある患者」を設定した。さらに、「重要な基本的注意」において、「中等度の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ましい。」との注意喚起を行うこととした。

P383 試験及び P384 試験では、ALT 及び AST が基準値上限 2 倍を超える患者及び肝代謝能が低下していると考えられる患者は除外したため、肝機能障害を有する被験者の組入れは非常に少なく、P383 試験及び P384 試験で肝機能障害に関連する既往歴又は合併症を有する被験者は 444 例中 8 例であり、さらに有害事象を発現した被験者は 4 例のみであった。これらの結果から本剤の安全性を評価することは困難であるが、新たな注意喚起が必要な有害事象は認められなかった。また、「ゼチーア錠」の特定使用成績調査においても、EZ と AT カルシウム水和物の併用例において、肝機能障害を有しない患者と比較して肝機能障害を有する患者で明らかに発現頻度が高くなる有害事象は認められなかった。

以上より、現時点では本剤特有の注意喚起は不要であり、添付文書において各単剤の注意喚起を記載することで、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者においても本剤を使用することが可能と考える。

機構は、以下のように考える。提示された臨床試験成績では、肝機能障害患者において、各単剤投与時と比較して本剤投与時に明らかなリスクの上昇傾向は認められていないことを踏まえると、現時点で、本剤の肝機能障害患者に対する注意喚起を、各単剤の添付文書における注意喚起と同様とする申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、申請時には追加の安全性監視活動の一つとして使用実態下での本剤の長期使用における安全性及び有効性を検討することを目的とした調査票の収集による特定使用成績調査を計画していたが、審査の過程で、当該使用成績調査は実施せず、医療情報データベースを用いた安全性監視活動及び有効性の検討を行う計画に変更することを提案した。

機構は、以下のように考える。本剤の特徴及び臨床的位置付け、並びに臨床試験成績及び医療現場における本剤の有効成分の使用経験等を考慮すると、医療情報データベースを用いた安全性監視活動及び有効性の検討を行うことにより、使用実態下での本剤の長期使用における安全性及び有効性を検討できる可能性がある。製造販売後の情報収集については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の HC 及び FH に対する有効性は、各単剤を上回り、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、EZ 10 mg 及び AT 10 mg、並びに EZ 10 mg 及び AT 20 mg の配合に科学的合理性が認められると考える。本剤は、HC 及び FH の治療薬の選択肢の一つ

となり得るものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本剤の臨床的位置付け、添付文書における注意喚起の内容及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考え。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ①アトーゼット配合錠 LD、②アトーゼット配合錠 HD
[一 般 名] エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 25 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 本剤の配合意義について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 本剤の配合意義について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。以上も踏まえ、機構は、アトーゼット配合錠（以下、「本剤」）の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおりとすることが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10 mg/10 mg 又は 10 mg/20 mg）を食後に経口投与する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- 省略
- 原則として、エゼチミブ 10 mg 及びアトルバスタチンとして 10 mg を併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして 10 mg ~~いずれか一方~~ を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD（エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10 mg/10 mg）の適用を検討すること。
- 原則として、エゼチミブ 10 mg 及びアトルバスタチンとして 20 mg を併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして 20 mg 又はエゼチミブ/アトルバスタチンとして 10 mg/10 mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD（エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10 mg/20 mg）の適用を検討すること。

（下線部：申請時からの追記、取消し線部：申請時からの削除）

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断について、専門委員より、医療情報データベースを用いた安全性監視活動及び有効性の検討について、対象となる医療機関や患者背景が偏る可能性があるため、十分な情報が収集できるか懸念があるとの意見が出された。機構は、特定使用成績調査について、医療情報データベースから得られると考えられる情報を勘案し、当該調査の方法を検討する計画とするよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応する旨説明した。機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症/ミオパチー ・肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 ・過敏症 ・間質性肺疾患 ・高血糖、糖尿病 ・無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症 ・中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（SJS）、多形紅斑 ・免疫介在性壊死性ミオパチー 	なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害患者
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における長期投与時の有効性 		

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療情報データベースを用いた安全性監視活動（横紋筋融解症/ミオパチー、肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸、高血糖、糖尿病、肝機能障害患者） ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の作成、配布

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	11-12	2016年10月現在、EZとATカルシウム水和物を含有する配合剤が欧州を含む海外37の国又は地域で承認されている。	2017年4月現在、EZとATカルシウム水和物を含有する配合剤が欧州を含む海外44の国又は地域で承認されている。
9	19-20	それぞれ48例	それぞれ46例

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[用法及び用量]

通常、成人には1日1回1錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。